

(51)

Int. Cl. 3:

**C 07 D 309/36**

(19) **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/35

A 61 K 31/41

C 07 D 405/02

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**Behördeneigentlich**

**DE 30 12 597 A 1**

(11)

# **Offenlegungsschrift 30 12 597**

(21)

Aktenzeichen:

P 30 12 597.4

(22)

Anmeldetag:

1. 4. 80

(43)

Offenlegungstag:

16. 10. 80

(31)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

5. 4. 79 Ver. Königreich 7912063

(54)

Bezeichnung:

5-Substituierte Pyranon-Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Mittel

(71)

Anmelder:

Lilly Industries Ltd., London

(74)

Vertreter:

Redies, F., Dr.-Ing. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Türk, D., Dr.; Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 4000 Düsseldorf

(72)

Erfinder:

Clark, Barry Peter, Fleet, Hampshire;  
Ross, William James, Lightwater, Surrey; Todd, Alec, Wokingham,  
Berkshire (Ver. Königreich)

**DE 30 12 597 A 1**

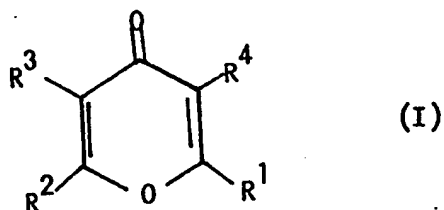
**COMPLETE DOCUMENT**

T 52 235

Anmelder: LILLY INDUSTRIES LIMITED  
Lilly House, Hanover Square, London W1R 0pa,  
England

# P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Pyranon-Verbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin bedeuten:

$R^1$   $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONHR}^5$ , Cyano, 5-Tetrazolyl oder 5-Tetrazolylamino-carbonyl, worin  $R^5$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl darstellt,

$R^2$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,

$R^3$  eine Gruppe der Formel  $\text{R}^6-(\text{Z})_m$ , worin m die Zahl 0 oder 1, Z O, S, SO,  $\text{SO}_2$  oder CO und  $\text{R}^6$  Phenyl darstellen, das gegebenenfalls substituiert ist durch eine oder mehrere Gruppen, ausgewählt aus Halogen,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy, Benzyloxy, Hydroxy, Nitro,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylthio,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylsulfinyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylsulfonyl, Amino und  $\text{NHR}^7$ , worin  $\text{R}^7$  für  $\text{C}_{2-6}$ -Acyl steht, und

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

$R^4$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder Halogen,

sowie ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verträglichen Salze.

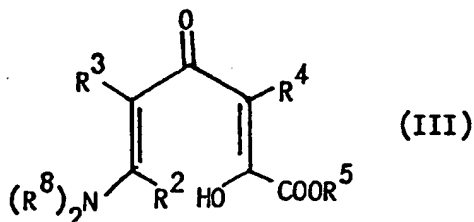
2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)  $R^4$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl bedeutet.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$   $COOR^5$ ,  $CONHR^5$  oder 5-Tetrazolyl, worin  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat, darstellt.

4. Verbindung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  eine Gruppe der Formel  $R^6-(Z)_m$ , worin m die Zahl 0 oder 1 und Z O oder CO darstellen, bedeutet.

5. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$   $COOR^5$  oder  $CONHR^5$ , worin  $R^5$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl darstellt,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  eine Gruppe der Formel  $R^6-(Z)_m$ , worin m die Zahl 0 oder 1, Z O, S oder CO und  $R^6$  Phenyl darstellen, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Methyl, Methoxy oder Hydroxy, bedeuten.

6. Verfahren zur Herstellung einer Pyranon-Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



030042/0777

worin  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben und  $R^8$   $C_{1-6}$ -Alkyl oder  $(R^8)_2N$  einen gesättigten heterocyclischen Ring bedeutet, mit einer Säure umgesetzt wird, woran sich gegebenenfalls die Umwandlung der  $COOR^5$ -Gruppe in einen anderen, in der Formel (I) in Anspruch 1 durch  $R^1$  repräsentierten Substituenten oder die Einführung eines oder mehrerer Substituenten in die in Anspruch 1 definierte  $R^6$ -Gruppe anschließt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der  $R^4$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl bedeutet.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, worin  $R^1$   $COOR^5$  oder  $CONHR^5$ , worin  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat, oder 5-Tetrazolyl bedeutet.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, worin  $R^3$  eine Gruppe der Formel  $R^6-(Z)_m$  - bedeutet, worin m die Zahl 0 oder 1 und Z O oder CO darstellen.

10. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, worin  $R^1$   $COOR^5$  oder  $CONHR^5$ , worin  $R^5$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl darstellt,  $R^2$  Wasserstoff und  $R^3$  eine Gruppe der Formel  $R^6-(Z)_m$  -, worin m die Zahl 0 oder 1, Z O, S oder CO und  $R^6$  Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, Methyl, Methoxy oder Hydroxy, darstellen, bedeuten.

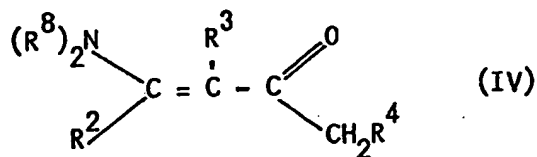
11. Verwendung der Pyranon-Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 als oder in einem Arzneimittel für die Behandlung von augenblicklichen Hypersensibilitätszuständen.

12. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens eine Pyranon-Verbindung nach Anspruch 1 und/oder mindestens ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, gegebenenfalls in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoff, enthält.

13. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens eine Pyranon-Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 5 und/oder mindestens ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, gegebenenfalls in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoff, enthält.

14. Pharmazeutisches Mittel nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer Einheitsdosis vorliegt.

15. Verbindung, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



worin  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben und  $\text{R}^4$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl und  $\text{R}^8$   $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl bedeuten.

T 52 235

Anmelder: LILLY INDUSTRIES LIMITED  
Lilly House, Hanover Square, London W1R 0pa,  
England

5-Substituierte Pyranon-Verbindungen, Verfahren zu ihrer  
Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Mittel

---

Die Erfindung betrifft neue Pyranon-Verbindungen, Verfahren zu  
ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Pharmazeutika und sie ent-  
haltende pharmazeutische Mittel.

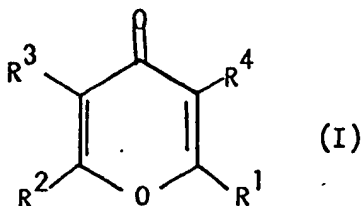
Bestimmte Pyran-4-on-Verbindungen sind bereits in der Literatur  
beschrieben und Verbindungen dieses generellen Typs sind beispiels-  
weise in "Annalen", 453, 148 (1927), "J. Chem. Soc.", 3663 (1956),  
"Arch. Pharm.", 308, 489 (1975), "Angew. Chem. Internat. Edit.",  
4, 527 (1965), und "J. Org. Chem.", 28, 2266 (1963), und 30,  
4263 (1965), beschrieben. Die pharmazeutischen Eigenschaften dieser  
Verbindungen sind bisher jedoch noch nicht untersucht worden und  
in keiner der genannten Literaturstellen wird über irgendeine wert-  
volle biologische Aktivität berichtet.

Es wurden nun neue Pyran-4-on-Verbindungen mit einer völlig an-  
deren chemischen Struktur gefunden, die als Pharmazeutika ver-  
wendbar sind, insbesondere für die Behandlung von augenblick-  
lichen bzw. akuten Hypersensibilitätszuständen.

030042/0777

ORIGINAL DISCLOSED

Die Erfindung betrifft neue Pyranon-Verbindungen der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

$R^1$   $COOR^5$ ,  $CONHR^5$ , Cyano, 5-Tetrazolyl oder 5-Tetrazolylamino-carbonyl, worin  $R^5$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl darstellt;

$R^2$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl;

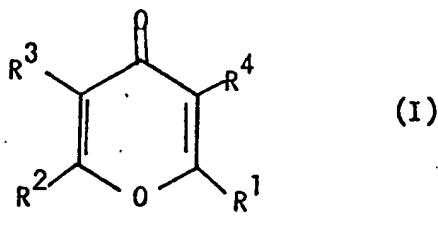
$R^3$  eine Gruppe der Formel  $R^6-(Z)_m$ , worin m die Zahl 0 oder 1, Z O, S, SO,  $SO_2$  oder CO und  $R^6$  Phenyl darstellen, das gegebenenfalls substituiert ist durch eine oder mehrere Gruppen, ausgewählt aus Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Benzyloxy, Hydroxy, Nitro,  $C_{1-4}$ -Alkylthio,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfinyl,  $C_{1-4}$ -Alkylsulfonyl, Amino und  $NHR^7$ , worin  $R^7$  für  $C_{2-6}$ -Acyl steht, und

$R^4$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl oder Halogen, sowie ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, die vorteilhafte pharmazeutische Eigenschaften aufweisen und sich insbesondere eignen für die Behandlung von augenblicklichen bzw. akuten Hypersensibilitätszuständen, wie z.B. Asthma, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel.

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777

Gegenstand der Erfindung ist eine Pyranon-Verbindung der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

$R^1$   $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONHR}^5$ , Cyano, 5-Tetrazolyl oder 5-Tetrazolylaminocarbonyl, worin  $R^5$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl darstellt,

$R^2$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl,

$R^3$  eine Gruppe der Formel  $\text{R}^6-(\text{Z})_m$ , worin m die Zahl 0 oder 1, Z O, S, SO,  $\text{SO}_2$  oder CO und  $\text{R}^6$  Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch eine oder mehrere Gruppen, ausgewählt aus Halogen,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-6}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy, Benzyl-oxy, Hydroxy, Nitro,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylthio,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylsulfinyl,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylsulfonyl, Amino und  $\text{NHR}^7$ , worin  $\text{R}^7$  für  $\text{C}_{2-6}$ -Acyl steht, darstellen, und

$R^4$  Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl oder Halogen,

sowie ihre Salze, insbesondere ihre pharmazeutisch verträglichen Salze.

Der Ausdruck " $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl" der  $\text{C}_{1-6}$ -Acylgruppen umfaßt sowohl geradkettige als auch verzweigt-kettige Gruppen, wie z.B. Methyl,

000042/0777

ORIGINAL INSPECTED

Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl, wobei die am meisten bevorzugten Gruppen Methyl und Äthyl sind, und die davon abgeleiteten entsprechenden Acylgruppen.

Wenn  $R^1$  COOR<sup>5</sup> und R<sup>5</sup> Alkyl bedeuten, so sind darunter auch substituierte Alkylgruppen zu verstehen und als äquivalent anzusehen im Hinblick auf die Tatsache, daß es häufig lediglich erforderlich ist, eine Estergruppe einzuführen, die leicht wieder abgespalten wird unter Bildung der freien Säure, und zu geeigneten Beispielen für diese substituierten Alkylgruppen gehören Acetoxymethyl, Methylthiomethyl, Methylsulfinylmethyl und Methylsulfonylmethyl.

Der hier verwendete Ausdruck "Halogen" bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise auf Chlor oder Brom.

Wenn hier von "substituiertem Phenyl" gesprochen wird, so können ein oder mehrere Substituenten an dem Kern (Ring), beispielsweise 1 bis 3 Substituenten, vorzugsweise ein einzelner Substituent, vorliegen.

Bei einer C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe handelt es sich vorzugsweise um Cyclopropyl oder Cyclohexyl und wenn der Substituent C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfinyl oder C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl ist, kann es sich bei der C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe um irgendeines der oben aufgezählten Beispiele handeln und vorzugsweise handelt es sich dabei um Methyl oder Äthyl.

Eine Gruppe der Formel NHR<sup>7</sup> ist vorzugsweise Acetamido.

ORIGINAL INSPECTED

000042/0777

Die oben angegebene allgemeine Formel (I) umfaßt auch die Salze, insbesondere die pharmazeutisch verträglichen Salze dieser Verbindungen, wie z.B. solche, in denen  $R^1$  COOH oder 5-Tetrazolyl bedeutet, oder Verbindungen, bei denen saure oder basische Gruppen an den Substituenten  $R^6$  gebunden sind. Bei den Säureadditionssalzen handelt es sich vorzugsweise um die pharmazeutisch verträglichen nicht-toxischen Additionssalze mit geeigneten Säuren, wie z.B. diejenigen mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder diejenigen mit organischen Säuren, z.B. organischen Carbonsäuren, wie Glykolsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Salicylsäure, o-Acetoxybenzoesäure, Nicotinsäure oder Isonicotinsäure, oder organischen Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, 2-Hydroxyäthansulfonsäure, Toluol-p-sulfonsäure oder Naphthalin-2-sulfonsäure. Die Salze der Säureverbindungen sind vorzugsweise pharmazeutisch verträgliche nicht-toxische Salze von geeigneten Mineralbasen, wie z.B. Alkalimetallhydroxiden, insbesondere die Kalium- oder Natriumsalze, oder Erdalkalimetallhydroxiden, insbesondere die Calciumsalze, oder diejenigen von organischen Basen, wie Aminen. Außer den pharmazeutisch verträglichen Salzen umfaßt die Erfindung auch andere Salze, wie z.B. solche mit Picrinsäure oder Oxalsäure; diese können als Zwischenprodukte bei der Reinigung der Verbindungen oder bei der Herstellung von anderen, beispielsweise pharmazeutisch verträglichen Salzen dienen oder sie sind brauchbar für die Zwecke der Identifizierung, Charakterisierung oder Reinigung.

In der oben angegebenen allgemeinen Formel (I) sind einige der be-

030042/0777

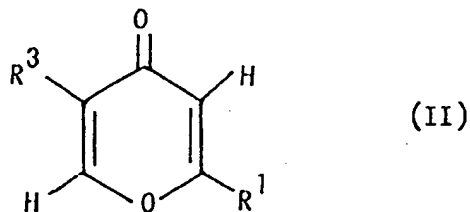
BAD ORIGINAL

ORIGINAL INSPECTED

vorzuzugten Gruppen solche, die eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweisen:

- a)  $R^1$  bedeutet  $\text{COOR}^5$ ,  $\text{CONHR}^5$  oder 5-Tetrazolyl
- b)  $R^1$  bedeutet  $\text{COOR}^5$ , worin  $R^5$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl darstellt,
- c)  $R^2$  und  $R^4$  bedeuten beide Wasserstoff,
- d)  $R^3$  bedeutet eine Gruppe der Formel  $\text{R}^6-(\text{Z})_m$ -, worin m die Zahl 0 oder 1 und Z 0 oder CO darstellen,
- e)  $R^6$  bedeutet Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus Halogen,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, Methoxy-, Benzyloxy und Hydroxy,
- f)  $R^4$  bedeutet Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

- $R^1$   $\text{COOR}^5$  oder  $\text{CONHR}^5$ , worin  $R^5$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl darstellt, und
- $R^3$  eine Gruppe der Formel  $\text{R}^6-(\text{Z})_m$ -, worin m die Zahl 0 oder 1, Z 0, S oder CO und  $R^6$  Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Methyl, Methoxy oder Hydroxy, darstellen,

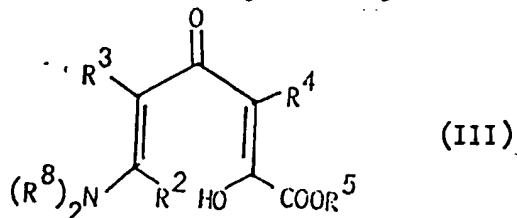
oder ein Salz, insbesondere ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

020042/0777

ORIGINAL INSPECTED

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche der Formel (II), worin  $R^3$  eine Gruppe der Formel  $R^6-(Z)_m$  bedeutet, worin m die Zahl 0 oder 1, Z O oder CO und  $R^6$  Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Methyl, Methoxy oder Hydroxy, darstellen.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und  $R^8$   $C_{1-6}$ -Alkyl bedeutet oder  $(R^8)_2N$  einen gesättigten heterocyclischen Ring, wie z.B. Morpholino, Piperidino oder Pyrrolidino, darstellt,

mit einer Säure umgesetzt wird, woran sich gegebenenfalls die Umwandlung der  $COOR^5$ -Gruppe in einen anderen  $R^1$ -Substituenten oder die Einführung eines oder mehrerer Substituenten in die  $R^6$ -Gruppe anschließt.

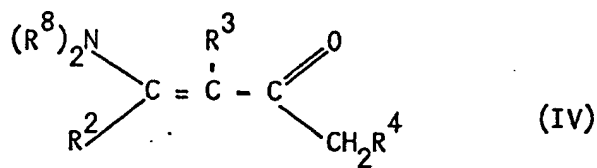
Die Reaktion kann sowohl unter wäßrigen als auch unter nicht-wäßrigen Bedingungen, vorzugsweise unter Verwendung einer Mineralsäure, wie z.B. Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, insbesondere von 10 bis 50°C, durchgeführt werden.

039042/0777

ORIGINAL INSPECTED

Wenn es erwünscht ist, eine Verbindung der Formel (I) herzustellen, worin  $R^4$  Halogen bedeutet, kann eine Verbindung der Formel (III), worin  $R^4$  Wasserstoff bedeutet, mit Halogen umgesetzt werden, wobei Halogenwasserstoff freigesetzt wird und ein Ringschluß erfolgt unter Bildung des halogenierten Endprodukts der Formel (I).

Verbindungen der Formel (III) werden zweckmäßig ohne Isolierung hergestellt durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin  $R^4$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl bedeutet, mit einem Dialkyloxalat der Formel  $(COOR^5)_2$  in Gegenwart einer Base. Das Produkt dieser Umsetzung kann dann angesäuert werden und es kann ein Ringschluß erzielt werden ohne Isolierung eines Zwischenprodukts der Formel (III). Die Verbindungen der Formel (IV) sind ebenfalls neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

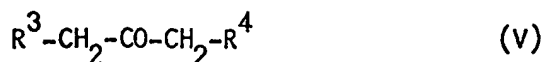
Die Umsetzung eines Dialkyloxalats mit einer Verbindung der Formel (IV) wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem alkoholischen oder ätherischen Lösungsmittel, z.B. in Äthanol, Äther oder Dimethoxyäthan, vorzugsweise bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, durchgeführt. Bei der Umsetzung ist die Gegenwart einer Base, wie z.B. eines Alkalimetallalkylats, erforderlich.

ORIGINAL INSPECTED

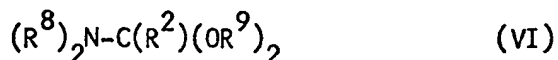
030042/0777

Die Zwischenprodukte der Formel (IV) können auf zwei verschiedenen Wegen leicht hergestellt werden:

Der erste Weg besteht darin, daß ein Keton der allgemeinen Formel

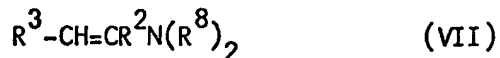


mit einem Dialkylamiddialkylacetal der allgemeinen Formel



worin  $R^9$   $C_{1-6}$ -Alkyl bedeutet, umgesetzt wird. Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur innerhalb des Bereiches von 0 bis  $100^\circ C$  durchgeführt. Die Amidacetale der Formel (VI) werden nach bekannten Verfahren, beispielsweise durch Alkylierung von Amiden der Formel  $R^2CON(R^8)_2$  mit beispielsweise Trialkyloxoniumfluorboraten der Formel  $(R^9)_3OBF_4$  und anschließende Behandlung der resultierenden Komplexe mit Alkalimetallalkylaten, hergestellt.

Der zweite Weg zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) besteht darin, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



acyliert wird unter Bedingungen, wie sie für Acylierungsreaktionen typisch sind, beispielsweise bei einer Temperatur von 0 bis  $150^\circ C$ . Geeignete Acylierungsmittel sind solche der Formel  $R^4CH_2COX$ , worin X Halogen, insbesondere Chlor, bedeutet, oder  $(R^4CH_2CO)_2O$ . Die Enamine (VII) können hergestellt werden durch Umsetzung des geeigneten Acetaldehyds mit einem Dialkylamin in Gegenwart einer Base, wie z.B. Kaliumcarbonat.

Es sei darauf hingewiesen, daß die nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren hergestellten Verbindungen, in denen  $R^1 COOR^5$  bedeu-

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

tet, worin  $R^5$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl darstellt, wie nachfolgend angegeben leicht in Verbindungen mit anderen  $R^1$ -Substituenten überführt werden können:

Verbindungen, worin  $R^1 COOR^5$  bedeutet, worin  $R^5 C_{1-6}$ -Alkyl darstellt, können in die entsprechende freie Säure, worin  $R^1 COOH$  bedeutet, überführt werden durch Hydrolyse in Gegenwart einer Säure, wie z.B. einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, oder durch Umsetzung mit einem Bortrihalogenid in einem inerten Lösungsmittel, mit Lithiumjodid in DMF oder mit Natriumjodid in einer Mischung von Methyläthylketon und Pyridin. Diese Verfahren sind an sich bekannt. Umgekehrt können Verbindungen, worin  $R^1 COOR^5$  bedeutet, worin  $R^5 C_{1-6}$ -Alkyl darstellt, aus der freien Säure hergestellt werden durch Veresterung der freien Carboxylgruppe mit dem geeigneten Alkohol oder durch Behandlung mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart einer Base. Salze der freien Säure können natürlich einfach durch Umsetzung mit Alkali hergestellt werden.

Verbindungen, worin  $R^1 CONHR^5$  bedeutet, können hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung, worin  $R^1 COOR^5$  bedeutet, worin  $R^5 C_{1-6}$ -Alkyl darstellt, mit Ammoniak oder dem geeigneten Amin der Formel  $R^5 NH_2$  oder sie können hergestellt werden durch Umsetzung von Ammoniak oder eines Amins der Formel  $R^5 NH_2$  mit dem geeigneten Acylchlorid, das seinerseits aus dem freien Carboxylderivat durch Umsetzung mit Thionylchlorid hergestellt werden kann. Solche Reaktionen sind an sich bekannt.

Verbindungen, worin  $R^1 CN$  bedeutet, können hergestellt werden durch Dehydratation der Amide, worin  $R^1 CONH_2$  bedeutet, wobei

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777

ein geeignetes Dehydratationsmittel beispielsweise eine Mischung von Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff ist.

Verbindungen, worin  $R^1$  5-Tetrazolyl bedeutet, können hergestellt werden durch Umsetzung des oben hergestellten Cyanoderivats mit beispielsweise Natriumazid und Ammoniumchlorid in Dimethylformamid. Salze können aus den 5-Tetrazolylderivaten hergestellt werden durch Zugabe einer Base unter Anwendung von Standardverfahren.

Es sei auch darauf hingewiesen, daß viele der Verbindungen der Formel (I) ineinander überführt werden können durch Einführung von Gruppen in den  $R^6$ -Kern bzw. -Ring unter Anwendung einfacher und bekannter chemischer Reaktionen. Wenn ein Nitro-Substituent in der  $R^6$ -Gruppe erwünscht ist, kann die unsubstituierte Verbindung mit einer Mischung von konzentrierter Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure nach einem konventionellen Verfahren nitriert werden. Der Nitrosubstituent kann anschließend in andere Substituenten, wie z.B. Amino- oder Acylaminosubstituenten, überführt werden. Die Aminoverbindung kann diazotiert werden und das dabei erhaltene Diazoniumsalz kann in die verschiedensten anderen Produkte überführt werden, beispielsweise durch Zersetzung in einem Alkohol unter Bildung der entsprechenden alkoxy-substituierten Verbindung oder durch Umsetzung mit einem Kupfer(I)-halogenid unter Bildung der entsprechenden halogensubstituierten Verbindung. Hydroxysubstituierte Verbindungen können aus den entsprechenden Methoxyverbindungen hergestellt werden durch Spaltung (Abspaltung) beispielsweise mit Bortribromid. Alkylsulfonyl- und Alkylsulfinyl-substituierte Arylderivate können hergestellt werden durch Oxidation der entsprechenden Alkylthioverbindung durch Um-

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

setzung beispielsweise mit m-Chlorperoxybenzoesäure. In entsprechender Weise können dann, wenn in der Formel (I) Z SO oder SO<sub>2</sub> bedeutet, die Verbindungen hergestellt werden durch Oxidation der analogen Thioverbindung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist außerdem ein pharmazeutisches Mittel (Arzneimittel), das als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel (I) und/oder mindestens ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, gegebenenfalls in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoff, enthält.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) als oder in einem Pharmazeutikum, insbesondere für die Behandlung von augenblicklichen Hypersensibilitätszuständen.

Die Pyranone der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze sind, wie gefunden wurde, geeignet für die prophylaktische und therapeutische Behandlung von augenblicklichen bzw. akuten Hypersensibilitätserkrankungen einschließlich Asthma und für die Linderung des Status asthmaticus. Sie weisen auch eine niedrige Toxizität auf.

Diese Aktivität (Wirksamkeit) wurde nachgewiesen bei Meerschweinchen unter Anwendung entweder des von Mongar und Schild in "Journal of Physiology (London)", 131, 207 (1956), oder von Brocklehurst in "Journal of Physiology (London)", 151, 416 (1960), beschriebenen "Meerschweinchen-Hacklungentests" oder des in "Journal of Physiology (London)", 117, 251 (1952), beschriebenen "Herxheimer Tests". So wiesen beispielsweise diese Verbindungen bei

ORIGINAL INSPECTED 030042/0777

dem "Meerschweinchen-Hacklungentest" eine Inhibierung der Ambozeptor-Freisetzung von mehr als 15 % auf. Bei dem "Herxheimer-Test", der auf bei Meerschweinchen künstlich hervorgerufenen allergischen Bronchospasmen basiert, die einem Asthmaanfall bei Menschen sehr ähneln, wiesen diese Verbindungen bei Dosen innerhalb des Bereiches von 25 bis 200 mg/kg eine Aktivität (Wirksamkeit) auf.

Die Verbindungen können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, obgleich es ein spezielles Merkmal der Verbindungen ist, daß sie wirksam sind, wenn sie oral verabreicht werden. Die Verbindungen können daher auf oralem und rektalem Wege, topisch und parenteral, beispielsweise durch Injektion, verabreicht werden, wobei sie in der Regel in Form eines pharmazeutischen Mittels (Arzneimittels) verwendet werden. Diese Mittel (Zubereitungen) werden auf eine in der pharmazeutischen Industrie bekannte Art hergestellt und sie enthalten normalerweise mindestens eine aktive Verbindung und/oder mindestens ein Salz davon, gegebenenfalls in Kombination mit mindestens einem dafür geeigneten pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoff. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel (Zubereitungen) wird der Wirkstoff (die aktive Komponente) in der Regel mit einem Träger gemischt oder durch einen Träger verdünnt oder in einem Träger eingeschlossen, der die Form einer Kapsel, eines Sachet, eines Papiers oder eines anderen Behälters haben kann. Wenn der Träger als Verdünnungsmittel dient, kann es sich dabei um ein festes, halbfestes oder flüssiges Material handeln, das als Vehikulum, Hilfsstoff oder Medium für den Wirkstoff (die aktive Komponente) dient. Das Mittel (die Zubereitung) kann daher in Form

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

von Tabletten, Pastillen, Sachets, Kachets, Elixieren, Suspensionen, Aerosolen (als Feststoff oder in einem flüssigen Medium), Salben, die beispielsweise bis zu 10 Gew.-% des Wirkstoffes enthalten, weichen und harten Gelatinekapseln, Suppositorien, Injektionssuspensionen und steril abgepackten Pulvern vorliegen.

Einige Beispiele für geeignete Träger sind Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärken, Akaziengummi, Calciumphosphat, Alginate, Traganth, Gelatine, Sirup, Methylcellulose, Methyl- und Propylhydroxybenzoat, Talk, Magnesiumstearat und Mineralöl. Die erfindungsgemäßen Mittel (Zubereitungen) können, wie an sich bekannt, so formuliert werden, daß sie den Wirkstoff nach der Verabreichung an den Patienten schnell, anhaltend oder verzögert abgeben.

Vorzugsweise werden die Mittel (Zubereitungen) in einer Einheitsdosisform formuliert, wobei jede Dosis 5 bis 500 mg, vorzugsweise 25 bis 200mg des Wirkstoffes (der aktiven Komponente) enthält. Der hier verwendete Ausdruck "Einheitsdosisform" bezieht sich auf physikalisch diskrete Einheiten, die als Einheitsdosen für Menschen und Tiere geeignet sind, von denen jede eine vorgegebene Menge des Wirkstoffes (der aktiven Komponente), die so berechnet ist, daß sie den gewünschten therapeutischen Effekt ergibt, in Kombination mit dem erforderlichen pharmazeutischen Träger enthält.

Die aktiven Verbindungen sind über einen breiten Dosierungsbereich wirksam und die täglichen Dosen liegen z.B. normalerweise innerhalb des Bereiches von 0,5 bis 300 mg/kg und bei der Behandlung von erwachsenen Menschen liegen sie vorzugsweise innerhalb des Bereiches von 5 bis 100 mg/kg. Es ist jedoch klar, daß die jeweils

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777

tatsächlich verabreichte Menge der Verbindung von einem Arzt unter Berücksichtigung der relevanten Umstände einschließlich des Zustandes des zu behandelnden Patienten, der verabreichten ausgewählten Verbindung und der Art des gewählten Verabreichungsweges abhängt und daß deshalb die vorliegende Erfindung keineswegs auf die obengenannten Dosierungsbereiche beschränkt ist.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

Beispiel 1

4-Dimethylamino-3-phenyl-3-buten-2-on

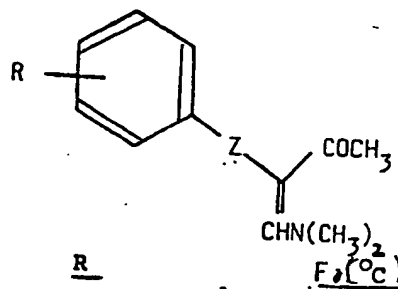
Eine gerührte Mischung von 26,8 ml Benzylmethylketon und 30,0 ml Dimethylformamiddimethylacetal wurde in einer Destillationsapparatur 1 1/2 Stunden lang auf einem Ölbad auf 95 bis 100°C erhitzt. Methanol destillierte langsam ab. Die restlichen flüchtigen Bestandteile wurden unter Vakuum entfernt und das zurückbleibende Öl wurde in Äther/Ligroin (40 bis 60°C) kristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhielt, F. 66°C.

Beispiele 2 - 15

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden nach ähnlichen Verfahren wie es in Beispiel 1 beschrieben worden ist hergestellt.

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED



| Beispiel<br>Nr. | <u>Z</u>        | <u>R</u>            | <u>F<sub>2</sub>(°C)</u> |
|-----------------|-----------------|---------------------|--------------------------|
| 2               | -               | 4-Cl                | 81                       |
| 3               | -               | 2-CH <sub>3</sub> O | 49-52                    |
| 4               | -               | 4-CH <sub>3</sub>   | 011                      |
| 5               | 0               | H                   | 99-101                   |
| 6               | 0               | 4-Cl                | 113-115                  |
| 7               | 0               | 4-CH <sub>3</sub>   | 91-93                    |
| 8               | 0               | 4-CH <sub>3</sub> O | 112-114                  |
| 9               | 0               | 2-CH <sub>3</sub> O | 142                      |
| 10              | S               | H                   | 74-76                    |
| 11              | S               | 4-Cl                | 98-100                   |
| 12              | S               | 4-CH <sub>3</sub> O | 74-76                    |
| 13              | SO <sub>2</sub> | 4-CH <sub>3</sub>   | 123-124                  |
| 14              | CO              | 4-Cl                | 122                      |
| 15              | CO              | 4-CH <sub>3</sub> O | 126                      |

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777

Beispiel 16

4-Dimethylamino-3-(4-methoxyphenyl)-3-buten-2-on

Eine gerührte Mischung von 8,2 g 1-(4-Methoxyphenyl)-2-propanon und 9,5 ml Dimethylformamiddiäthylacetal wurde 30 Minuten lang auf einem Ölbad auf 95 bis 100°C erhitzt. Das flüchtige Material wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in Äther/Ligroin (40 bis 60°C) kristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhielt, F. 56 bis 58°C.

Beispiel 17

Äthyl-4-oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carboxylat

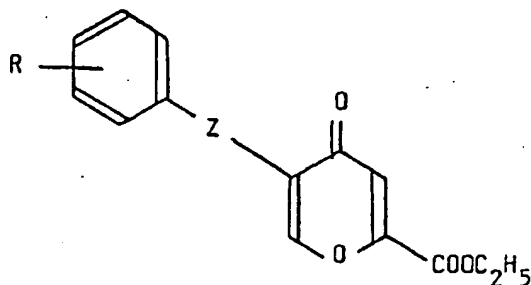
Eine Lösung von 30,3 g 4-Dimethylamino-3-phenyl-3-buten-2-on und 43,5 ml Diäthylloxalat in 75 ml Äthanol wurde zu einer gerührten Lösung von Natriumäthylat, hergestellt durch Auflösen von 5,5 g Natrium in 150 ml Äthanol, zugegeben. Die gerührte Mischung wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt, auf 20 bis 25°C abgekühlt und durch Zugabe von 150 ml 5 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die Mischung wurde eine weitere Stunde lang gerührt, dann auf 5°C abgekühlt und mit 300 ml Wasser verdünnt. Das feste Titelprodukt wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, F. 110 bis 112°C.

Beispiele 18 - 26

Die nachfolgend aufgezählten Verbindungen wurden nach Verfahren ähnlich dem in Beispiel 17 beschriebenen hergestellt.

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777



| Beispiel<br>- Nr. - | Z               | R                   | F. (°C) |
|---------------------|-----------------|---------------------|---------|
| 18                  | -               | 2-CH <sub>3</sub> O | 69-71   |
| 19                  | -               | 4-CH <sub>3</sub>   | 101-102 |
| 20                  | O               | H                   | 91-93   |
| 21                  | O               | 4-Cl                | 127-129 |
| 22                  | O               | 4-CH <sub>3</sub>   | 77-79   |
| 23                  | S               | 4-Cl                | 91-92   |
| 24                  | SO <sub>2</sub> | 4-CH <sub>3</sub>   | 151-153 |
| 25                  | CO              | 4-Cl                | 108-109 |
| 26                  | CO              | 4-CH <sub>3</sub> O | 81-84   |

#### Beispiel 27

##### 4-Diäthylamino-3-phenyl-3-buten-2-on

Eine Lösung von 1,75 g Diäthylstyrylamin in 5 ml Essigsäureanhydrid wurde 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt und dann unter Vakuum (0,02 mm) in einer Kolben-Kolben-Apparatur (Ofen 150°C) destilliert. Das Produkt wurde bei tiefer Temperatur in Äther/-Ligroin (40 bis 60°C) kristallisiert, wobei man Kristalle des Titelprodukts erhielt, die etwa bei Raumtemperatur schmolzen.

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777

Diese Verbindung wurde unter Anwendung des in Beispiel 17 beschriebenen Verfahrens mit Diäthyloxalat umgesetzt, wobei man als Produkt Äthyl-4-oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carboxylat erhielt, das mit dem Produkt des Beispiels 17 identisch war.

Beispiel 28

4-Oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carbonsäure

4,9 g Äthyl-4-oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carboxylat wurden 1 1/2 Stunden lang auf einem Wasserdampfbad mit 12 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und das feste Titelprodukt wurde aus Äthylacetat/Dimethylformamid umkristallisiert, F. 225 bis 227°C (Zers.).

Beispiel 29

5-(4-Chlorphenylthio)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Eine Lösung von 5,0 g Äthyl-5-(4-chlorphenylthio)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat in 40 ml Dioxan und 20 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und dann unter Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand wurde getrocknet und aus Äthylacetat/Ligroin (60 bis 80°C) umkristallisiert, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 165 bis 167°C (Zers.).

Beispiel 30

5-(4-Methylphenylsulfonyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Diese Verbindung wurde nach dem in Beispiel 29 beschriebenen Verfahren hergestellt, F. 210°C (Zers.).

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 315-(4-Methoxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Äthyl-5-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (F. 121 bis 123°C) wurde nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren hergestellt und unter Anwendung des in Beispiel 29 beschriebenen Verfahrens hydrolysiert, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 232 bis 234°C (Zers.).

Beispiel 325-(2-Methoxyphenoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Äthyl-5-(2-methoxyphenoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (F. 74 bis 76°C) wurde nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren hergestellt und unter Anwendung des in Beispiel 29 beschriebenen Verfahrens hydrolysiert, wobei man die als Titelprodukt angegebene Säure erhielt, F. 202 bis 203°C.

Beispiel 334-Oxo-5-phenylthio-4H-pyran-2-carbonsäure

Äthyl-4-oxo-5-phenylthio-4H-pyran-2-carboxylat (F. 79 bis 81°C) wurde nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren hergestellt und unter Anwendung des in Beispiel 29 beschriebenen Verfahrens hydrolysiert, wobei man die als Titelprodukt angegebene Säure erhielt, F. 178 bis 181°C.

Beispiel 34Propyl-5-(4-methoxyphenylthio)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat

Äthyl-5-(4-methoxyphenylthio)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (F. 90

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

bis 92°C) wurden nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren hergestellt und unter Anwendung des in Beispiel 29 beschriebenen Verfahrens zu der Säure (F. 190 bis 193°C) hydrolysiert. Eine Lösung von 5,4 g dieser Säure in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff, 2,9 ml n-Propanol und 2,7 ml Triäthylamin wurde 7 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und dann mit einer Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthylacetat/Ligroin (60 bis 80°C) kristallisiert, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 91 bis 93°C.

#### Beispiel 35

##### N-Methyl-4-oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carboxamid

Eine gerührte Suspension von 4,3 g 4-Oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carbonsäure in 50 ml trockenem Benzol und 10 ml Thionylchlorid wurde 12 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die klare Lösung wurde mit 50 ml Ligroin (60 bis 80°C) verdünnt und abgekühlt, wobei man Kristalle des Säurechlorids erhielt, F. 175°C.

Eine Lösung von 0,338 g Methylamin in 4,5 ml trockenem Pyridin wurde zu einer gerührten, gekühlten Suspension von 2,5 g des Säurechlorids in 15 ml trockenem Pyridin zugegeben. Die Lösung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt, dann gekühlt und mit 50 ml Wasser verdünnt. Das feste Titelprodukt wurde getrocknet und aus Chloroform/Ligroin (60 bis 80°C) umkristallisiert, F. 196 bis 198°C.

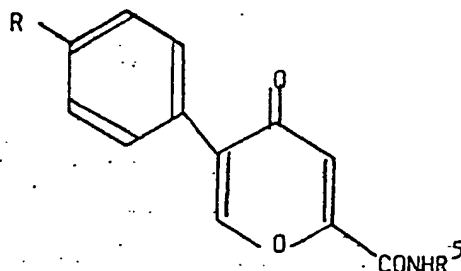
#### Beispiele 36 und 37

Die nachfolgend aufgezählten Verbindungen wurden nach Verfahren

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

ähnlich dem in Beispiel 35 beschriebenen hergestellt.



| Beispiel<br>Nr. | R <sup>5</sup>                  | R                 | F. (°C) |
|-----------------|---------------------------------|-------------------|---------|
| 36              | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> O | 182-184 |
| 37              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H                 | 157-160 |

#### Beispiel 38

##### 4-Oxo-5-phenyl-N-(5-tetrazolyl)-4H-pyran-2-carboxamid

Eine gerührte Suspension von 0,9 g 5-Aminotetrazolhydrat in 50 ml Benzol wurde unter einer Dean-Stark-Wasserfalle erhitzt, bis kein weiteres Wasser mehr abdestillierte. Die Mischung wurde gekühlt und filtriert und der Feststoff wurde sofort in 20 ml trockenem Pyridin gelöst. Es wurden 2,0 g festes 4-Oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carbonsäurechlorid (hergestellt wie in Beispiel 35 beschrieben) in Portionen zu der gekühlten, gerührten Pyridinlösung zugegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, gekühlt und mit 50 ml Wasser verdünnt. Das feste Titelprodukt wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert, F. > 300°C.

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777

Beispiel 39

N-Butyl-4-oxo-5-phenoxy-4H-pyran-2-carboxamid

Äthyl-4-oxo-5-phenoxy-4H-pyran-2-carboxylat wurde unter Anwendung des in Beispiel 29 beschriebenen Verfahrens zu der Säure hydrolysiert, F. 204 bis 206°C (Zers.). Eine gerührte Suspension von 3,6 g dieser Säure in 40 ml trockenem Benzol und 7,7 ml Thionylchlorid wurde 12 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und die dabei erhaltene klare Lösung wurde unter Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde 2 mal in trockenem Benzol gelöst und erneut eingedampft, wobei man das rohe Säurechlorid erhielt, das mit 1,5 ml Butylamin in trockenem Pyridin unter Anwendung des in Beispiel 35 beschriebenen Verfahrens umgesetzt wurde, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 149 bis 151°C.

Beispiel 40

5-(4-Methoxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxamid

80 ml einer kalten 30 %igen konzentrierten Ammoniaklösung wurden zu einer gerührten Suspension von 12,4 g Äthyl-5-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat in 120 ml Äthanol bei 5 bis 10°C zugegeben. Die Mischung wurde weitere 30 Minuten lang bei 0 bis 5°C gerührt, dann wurde das feste Titelprodukt mit Wasser gewaschen und getrocknet, F. 262 bis 263°C (Zers.).

Beispiel 41

5-(4-Methoxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonitril

Eine Suspension von 8,0 g 5-(4-Methoxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

2-carboxamid und 17,1 g Triphenylphosphin in 80 ml Tetrachlorkohlenstoff, 160 ml Methylenchlorid und 4,55 ml Triäthylamin wurde 3 1/2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu der gerührten Mischung wurden unter Kühlen 100 ml 2 n Chlorwasserstoffsäure zugegeben, dann wurde die Lösungsmittelschicht mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wurde in Chloroform/Ligroin (60 bis 80°C) kristallisiert, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 165 bis 167°C.

#### Beispiel 42

##### 4-Oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carbonitril

40 ml einer konzentrierten Ammoniaklösung wurden zu einer gerührten Suspension von 4,8 g Äthyl-4-oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carboxylat in 40 ml Äthanol bei 10 bis 15°C zugegeben. Die Mischung wurde dann 30 Minuten lang bei 10 bis 15°C gerührt. Dann wurde das feste Produkt aus Dimethylformamid/Äthanol umkristallisiert, wobei man 4-Oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carboxamid erhielt, F. 245 bis 248°C (Zers.).

Eine Suspension von 3,5 g dieses Amids und 8,54 g Triphenylphosphin in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff, 20 ml Methylenchlorid und 2,3 ml Triäthylamin wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 60 g Eis und 30 ml 2 n Chlorwasserstoffsäure zugegeben, danach wurde genügend Chloroform zugegeben, um das gesamte feste Material zu lösen. Die Lösungsmittelschicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde in Chloroform/Ligroin (60 bis 80°C) kristallisiert und dann in Äthanol kristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhielt, F. 177 bis 179°C.

ORIGINAL INSPECTED 30042/0777

Beispiel 435-Phenyl-2-tetrazol-5-yl-4H-pyran-4-on

Eine Mischung von 2,0 g 4-Oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carbonitril, 1,0 g Natriumazid und 0,8 g Ammoniumchlorid in 20 ml Dimethylformamid wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 20 g Eis zugegeben und die klare Lösung wurde mit 20 ml 2 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert, wobei man einen blassen Feststoff erhielt, der aus Äthanol umkristallisiert wurde; dabei erhielt man das Titelprodukt, F. 237 bis 238°C (Zers.).

Beispiel 445-(4-Methoxyphenyl)-2-tetrazol-5-yl-4H-pyran-4-on

Diese Verbindung wurde nach dem in Beispiel 43 beschriebenen Verfahren hergestellt, F. 242 bis 245°C (Zers.).

Beispiel 45Äthyl-5-(2-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat

3,0 ml Bortribromid wurden zu einer gerührten Lösung von 3,2 g Äthyl-5-(2-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat in 100 ml Methylenchlorid bei 5 bis 10°C zugetropft. Die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 5°C abgekühlt und vorsichtig mit 50 ml Wasser verdünnt. Das feste Titelprodukt wurde aus Äthanol umkristallisiert, F. 187 bis 189°C.

Beispiel 46Äthyl-5-(4-hydroxyphenoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat

Äthyl-5-(4-methoxyphenoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (F. 106

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

bis 107°C) wurde hergestellt nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren und die Methoxygruppe wurde nach dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren abgespalten, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 206 bis 208°C.

Beispiel 47

Äthyl-5-(2-hydroxyphenoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat

Diese Verbindung wurde nach einem ähnlichen Verfahren wie es in Beispiel 45 beschrieben worden ist hergestellt, F. 111 bis 113°C.

Beispiel 48

5-(4-Hydroxyphenoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

8,8 ml Bortribromid wurden zu einer gerührten Lösung von 4,35 g Äthyl-5-(4-methoxyphenoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat in 50 ml Methylenchlorid zugetropft, wodurch ein schwaches Sieden unter Rückfluß hervorgerufen wurde. Die Lösung wurde weitere 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und vorsichtig mit 25 ml Wasser verdünnt. Das feste Titelprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert, F. 257 bis 258°C (Zers.).

Beispiel 49

5-(2-Hydroxyphenoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Diese Verbindung wurde nach dem in Beispiel 48 beschriebenen Verfahren hergestellt, F. 193 bis 194°C (Zers.).

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777

Beispiel 50

5-(4-Methoxybenzoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Die Behandlung von Äthyl-5-(4-methoxybenzoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat mit Bortribromid unter den in Beispiel 45 angegebenen Bedingungen führte zu einer bevorzugten Spaltung (Abspaltung) der Estergruppe, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 185 bis 190°C (Zers.).

Beispiel 51

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-dimethylamino-3-buten-2-on

Diese Verbindung wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt, F. 94°C.

Beispiel 52

Äthyl-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat

Diese Verbindung wurde nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren hergestellt, F. 141 bis 143°C.

Beispiel 53

5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Diese Verbindung wurde nach dem in Beispiel 29 beschriebenen Verfahren hergestellt, F. 210 bis 212°C (Zers.).

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777

Beispiel 54Äthyl-5-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat

Diese Verbindung wurde nach dem in Beispiel 45 beschriebenen Verfahren hergestellt, F. 206 bis 208°C.

Beispiel 555-(3,4-Dihydroxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Diese Verbindung wurde nach dem in Beispiel 29 beschriebenen Verfahren hergestellt, F. 284 bis 285°C (Zers.).

Beispiel 565-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-methyl-4-oxo-4H-pyran-2-carboxamid

5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäurechlorid (F. 130°C) wurde hergestellt und mit Methylamin umgesetzt unter Anwendung des in Beispiel 35 beschriebenen Verfahrens, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 213 bis 215°C.

Beispiel 575-(3,4-Dibenzyloxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Eine Mischung von 3,0 g Äthyl-5-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat, 6,0 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 3,0 ml Benzylbromid in 30 ml trockenem DMF wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde abgekühlt, mit 20 ml 2 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit 80 ml Wasser verdünnt. Das feste Produkt wurde aus Äthanol

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

umkristallisiert, wobei man Äthyl-5-(3,4-dibenzyloxyphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat erhielt, F. 122 bis 125°C.

Eine gerührte Lösung von 7,5 g dieses Äthylesters und 15 g trockenem Lithiumjodid in 120 ml trockenem DMF wurden unter Stickstoff 6 Stunden lang auf einem Ölbad auf 165 bis 170°C erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und mit 500 ml n Chlorwasserstoffsäure angesäuert und das feste Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 206 bis 208°C.

#### Beispiel 58

Äthyl-5-(4-t-butylbenzoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat  
3-(4-t-Butylbenzoyl)-4-dimethylamino-3-buten-2-on wurde nach dem in Beispiel 16 beschriebenen Verfahren hergestellt und ohne Reinigung verwendet zur Herstellung der Titelverbindung, F. 82 bis 85°C, unter Anwendung des in Beispiel 17 beschriebenen Verfahrens.

#### Beispiel 59

5-(4-t-Butylbenzoyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure  
Diese Verbindung wurde durch Spaltung (Abspaltung) des Äthylesters, wie in Beispiel 48 beschrieben, hergestellt, F. 133 bis 145°C.

#### Beispiel 60

3-(4-t-Butylphenoxy)-4-dimethylamino-3-buten-2-on  
Diese Verbindung wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt, F. 98°C.

000000

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 61

5-(4-t-Butylphenoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Äthyl-5-(4-t-butylphenoxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (F. 108 bis 110°C) wurde nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren hergestellt und wie in Beispiel 29 angegeben hydrolysiert, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 190 bis 193°C (Zers.).

Beispiel 62

3-[4-(Cyclohexyl)phenoxy]-4-dimethylamino-3-buten-2-on

31 ml frisch destilliertes Chloraceton wurden zu einer Lösung von 1,0 g Natriumjodid in 50 ml trockenem Aceton zugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann innerhalb einer Stunde zu einer gerührten, unter Rückfluß siedenden Mischung von 52,8 g 4-(Cyclohexyl)phenol und 52 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 100 ml trockenem Aceton zugegeben. Die gerührte Mischung wurde weitere 5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, filtriert und zu einem braunen Öl eingedampft, das in Äther/Ligroin (40 bis 60°C) kristallisierte, wobei man 1-[4-(Cyclohexyl)phenoxy]-2-propanon erhielt, F. 58°C.

Die Titelverbindung wurde aus diesem Keton hergestellt unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens, F. 137°C.

Beispiel 63

5-[4-(Cyclohexyl)phenoxy]-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Äthyl-5-[4-(cyclohexyl)phenoxy]-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (F. 159°C) wurde nach dem in Beispiel 17 beschriebenen Verfahren

hergestellt und wie in Beispiel 29 angegeben hydrolysiert, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 187 bis 190°C.

Beispiel 64

5-(4-Butylphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure

Eine gerührte Lösung von 13,5 g 4-Butylbenzaldehyd, 9,0 ml Nitroäthan und 1,6 ml Butylamin in 20 ml Äthanol wurde 6 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und eingedampft. Der Rückstand wurde unter Vakuum destilliert, wobei man 1-(4-Butylphenyl)-2-nitropropen erhielt, Kp. 124 bis 125°C/0,15 mm.

6,5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure wurden in kleinen Portionen über einen Zeitraum von 6 Stunden zu einer gerührten Mischung von 7,6 g dieses Nitropropens, 13,6 g Eisenpulver und 0,1 g Eisen(III)chlorid in 50 ml Wasser zugegeben, während unter Rückfluß erhitzt wurde. Die Mischung wurde wasserdampfdestilliert und das Destillat wurde mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand wurde unter Vakuum destilliert, wobei man 1-(4-Butylphenyl)-2-propanon erhielt.

4,6 g dieses Ketons wurden mit 4,0 ml Dimethylformamid-dimethylacetal, wie in Beispiel 1 beschrieben, umgesetzt, wobei man 3-(4-Butylphenyl)-4-dimethylamino-3-buten-2-on erhielt, das ohne Reinigung zur Herstellung von Äthyl-5-(4-butylphenyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carboxylat (F. 65°C) unter Anwendung des in Beispiel 17 beschriebenen Verfahrens verwendet wurde.

Dieser Ester wurde unter Anwendung des in Beispiel 29 beschriebenen Verfahrens hydrolysiert, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 193 bis 195°C.

030042/0777

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel 65Äthyl-3-brom-4-oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carboxylat

Eine Suspension von Natriumäthylat wurde hergestellt durch Zugabe von 1,6 ml Äthanol zu einer gerührten Suspension von 1,3 g Natriumhydrid (50 %ige Dispersion, gewaschen mit Ligroin (40 bis 60°C)) in 50 ml Äther unter Stickstoff. Eine Lösung von 4,8 g 4-Dimethylamino-3-phenyl-3-buten-2-on und 5,2 ml Diäthylloxalat in 50 ml Äther wurde zu der gerührten Natriumäthylatsuspension bei 5 bis 10°C zugegeben und die dabei erhaltene klare Lösung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, dann abgekühlt und mit 2,5 ml Eisessig und 50 ml Wasser behandelt. Es wurde Äthylacetat zugegeben, um den gebildeten Feststoff aufzulösen und die Lösungsmittelschicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wurde aus Äthylacetat/Ligroin (60 bis 80°C) umkristallisiert, wobei man Äthyl-6-dimethylamino-2,4-dioxo-5-phenyl-5-hexenoat erhielt, F. 110°C.

Eine Lösung von 0,73 ml Brom in 10 ml Chloroform wurde zu einer gerührten Lösung von 4,1 g dieses Hexenoats in 50 ml Chloroform bei -20 bis -25°C zugetropft. Die Lösung wurde 1 1/2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der zurückbleibende Feststoff wurde in Äthanol/Wasser kristallisiert, wobei man das Titelprodukt erhielt, F. 134°C.

Die folgenden Beispiele erläutern pharmazeutische Mittel bzw. Zubereitungen, die Verbindungen der Formel (I) enthalten. Bei dem verwendeten Wirkstoff handelte es sich um Äthyl-4-oxo-5-phenyl-4H-pyran-2-carboxylat. Diese Verbindung kann jedoch durch andere aktive feste erfindungsgemäße Verbindungen ersetzt werden.

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777

Beispiel 66

Es wurden Tabletten hergestellt, die jeweils 50 mg Wirkstoff (aktive Komponente) enthielten:

|   |        |
|---|--------|
| Wirkstoff   | 50 mg  |
| Stärke  | 200 mg |
| Lactose   | 200 mg |
| Polyvinylpyrrolidon (als 10 %ige<br>Lösung in Wasser) | 20 mg  |
| Natriumstärkeglykolat                                 | 20 mg  |
| Magnesiumstearat                                      | 10 mg  |
| insgesamt   | 500 mg |

Die Stärke, die Lactose und der Wirkstoff wurden durch ein Sieb passiert und gründlich miteinander gemischt. Die Polyvinylpyrrolidonlösung wurde mit der dabei erhaltenen Mischung gemischt und die Kombination wurde durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 1,4 mm (B.S. Sieve No. 12 mesh) passiert. Die gebildeten Körnchen (Granulat) wurden bei etwa 55°C getrocknet und durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 1,0 mm (B.S. Sieve No. 16 mesh) passiert. Das Magnesiumstearat und das Natriumstärkeglykolat, die vorher durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,25 mm (B.S. Sieve No. 60 mesh) passiert worden waren, wurden dann zu den Körnchen zugegeben, die nach dem Mischen in einer Tablettenherstellungsvorrichtung zu Tabletten gepreßt wurden, die jeweils ein Gewicht von 500 mg hatten.

ORIGINAL INSPECTED

030042/0777

3012597

Beispiel 67

Es wurden Kapseln hergestellt, die jeweils 50 mg Wirkstoff (Medikament) enthielten:

|                  |        |
|------------------|--------|
| Wirkstoff        | 50 mg  |
| Stärke           | 42 mg  |
| Lactose          | 45 mg  |
| Magnesiumstearat | 3 mg   |
| insgesamt        | 140 mg |

Die Lactose, die Stärke, das Magnesiumstearat und der Wirkstoff wurde durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,35 mm (B.S. Sieve No. 44 mesh) passiert und in 140 mg-Mengen in harte Gelatine kapseln eingefüllt.

Beispiel 68

Es wurden Suppositorien hergestellt, die jeweils 25 mg Wirkstoff (aktive Komponente) enthielten:

|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| Wirkstoff                     | 50 mg      |
| gesättigte Fettsäureglyceride | ad 2000 mg |

Der Wirkstoff wurde durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,25 mm (B.S. Sieve No. 60 mesh) passiert und in gesättigten Fettsäureglyceriden suspendiert, die vorher unter Anwendung der erforderlichen minimalen Wärmemenge geschmolzen wurden. Die Mischung wurde dann in eine Suppositorienform mit einer nominellen Kapazität von 2 g gegossen und abkühlen gelassen.

~~030042/0777~~

ORIGINAL INSPECTED